FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

81

ANNÉE 1917 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

**Hassan EL CHAFEI**

Né à Chibef lagazig (Egypte), le 12 novembre 1888

# LES MITOCHONDRIES

## DANS LE CANCER

*Président :* M. PIERRE DELBET, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VIe)

1917

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

**LE DOYEN, M. LANDOUZY**

**ASSESSEUR : G. POUCHET**

## PROFESSEURS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | NICOLAS |
| Physiologie | Ch. RICHET |
| Physique médicale | WEISS |
| Chimie organique et Chimie générale | DESGREZ |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale | BLANCHARD |
| Pathologie et Thérapeutique générales | ACHARD |
| Pathologie médicale | WIDAL<br>TEISSIER |
| Pathologie chirurgicale | LEJARS |
| Anatomie pathologique | Pierre MARIE |
| Histologie | PRENANT |
| Opérations et appareils | Auguste BROCA |
| Pharmacologie et matière médicale | POUCHET |
| Thérapeutique | N. |
| Hygiène | CHANTEMESSE |
| Médecine légale | N. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | LETULLE |
| Pathologie expérimentale et comparée | ROGER |
| Clinique médicale | DEBOVE<br>LANDOUZY<br>GILBERT<br>CHAUFFARD |
| Maladies des enfants | HUTINEL |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale | Gilbert BALLET |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | GAUCHER |
| Clinique des maladies du système nerveux | DEJERINE |
| Clinique chirurgicale | DELBET<br>QUENU<br>N.<br>HARTMANN |
| Clinique ophtalmologique | De LAPERSONNE |
| Clinique des maladies des voies urinaires | LEGUEU |
| Clinique d'accouchements | BAR<br>COUVELAIRE<br>RIBEMONT-DESSAIGNES |
| Clinique gynécologique | POZZI |
| Clinique chirurgicale infantile | KIRMISSON |
| Clinique thérapeutique | Albert ROBIN |
| Hygiène clinique de la première enfance | MARFAN |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

| | | | |
|---|---|---|---|
| ALGLAVE | GUILLAIN | LOEPER | ROUSSY |
| BERNARD | JEANNIN | MAILLARD | ROUVIERE |
| BRANCA | JOUSSET (A.) | MOCQUOT | SAUVAGE |
| BRUMPT | LABBÉ (H.) | MULON | SCHWARTZ (A.) |
| CAMUS | LAIGNEL-LAVASTINE | NICLOUX | SICARD |
| CASTAIGNE | LANGLOIS | NOBECOURT | TANON |
| CHAMPY | LECENE | OKINCZYC | TERRIEN |
| CHEVASSU | LEMIERRE | OMBREDANNE | TIFFENEAU |
| DESMAREST | LENORMANT | RATHERY | VILLARET |
| GOUGEROT | LEQUEUX | RETTERER | ZIMMERN |
| GREGOIRE | LEREBOULLET | RIBIERRE | |
| GUENIOT | LERI | RICHAUD | |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MON FRÈRE AINÉ
LE DOCTEUR ABD-EL HAMID

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DELBET

Chirurgien de la Clinique de l'Hôpital Necker
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

*Nous tenons à lui exprimer notre gratitude la plus profonde et notre solide attachement pour la bienveillance avec laquelle il nous a aidé à travailler cette thèse, en nous donnant des conseils précieux.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR RECLUS

(*In memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. WIDAL

MONSIEUR LE PROFESSEUR QUÉNU

MONSIEUR LE PROFESSEUR PINARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE LAPERSONNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELBET

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

A Monsieur le Professeur PRENANT

*Avec notre reconnaissance pour les conseils qu'il nous a gracieusement donnés pour notre travail.*

# LES MITOCHONDRIES
## DANS LE CANCER

### INTRODUCTION

Notre but au cours de ce travail est de montrer les mitochondries dans les cellules cancéreuses. Il nous paraît indispensable avant de commencer à exposer nos observations au point de vue des cellules pathologiques de le précéder d'une étude de l'évolution de nos idées sur la cellule normale et sur l'appareil mitochondrial sur lequel nous insisterons particulièrement. C'est un sujet d'actualité qui vient de prendre une place prépondérante dans l'histoire de l'activité cellulaire.

Disons de suite qu'il y a encore beaucoup d'obscurités dans l'étude des mitochondries. Mais, cela ne nous empêche pas d'appliquer ce qui est établi à une cellule si mystérieuse que la cellule cancéreuse. Peut-être, cela nous rapprochera de l'état de développement anarchique d'une cellule qui reste jusqu'à certain moment de sa vie fidèle à son rôle biologique, et qui vit en harmonie parfaite avec le reste de

l'organisme, puis tout à coup pour une cause qui nous échappe se met à se développer. Elle devient maligne et un élément malfaiteur dans la société organique du corps humain, détruisant tout sur son chemin.

Faut-il considérer la cellule elle-même comme un mal qui vient de naître, spontanément? Certes non. Son état de prolifération nous paraît une réponse à une excitation quelconque qui agit, probablement, sur le noyau et qui le met en état de karyokinèse très active. La physiologie expérimentale a fourni des exemples où des ovules non fécondés mis dans certaines conditions de température et de milieu répondent par la segmentation comme dans le cas de fécondation naturelle.

Le sujet est vaste. L'étude des mitochondries doit nous amener fatalement à étudier la cellule dans sa plus fine structure. Travail considérable qui sort de notre cadre. Rien n'est plus passionnant, en histologie, que de connaître comment le « protoplasma inférieur » se transforme en « protoplasma supérieur. » Cette transformation a une relation étroite avec l'activité cellulaire. Quelle est l'origine de ces organites cellulaires et quelle est la substance primitive qui évolue en donnant des mitochondries, des ergastoplasmes, des pseudo-chromosomes, etc. etc. ?

Nos connaissances resteront limitées tant que nous ne pourrons pas étudier les cellules dans les mêmes conditions qu'elles ont à l'état vivant. Nous nous contentons d'étudier des cadavres cellulaires dénaturés

par nos réactifs. C'est sur ces éléments inanimés mis en évidence par des moyens spéciaux que nous consacrerons ce travail. Il comprend trois chapitres.

I. — La cellule en général ;

II. — Etude sur les mitochondries ;

III. — L'état des mitochondries dans les cellules cancéreuses.

Bien entendu dans le troisième chapitre nous comparerons des cellules normales et des cellules néoplasiques traitées dans les mêmes conditions.

## CHAPITRE PREMIER

## LA CELLULE

### I. — La Théorie cellulaire

La théorie cellulaire fût fondée par Schleiden et Schwann en 1839. Depuis cette époque, la cellule est devenue l'unité organique la plus simple où la vie soit individualisée. Elle se meut, elle se nourrit, et elle se multiplie. Bref elle présente tous les phénomènes vitaux. La cause de toutes ces manifestations est en dehors de la cellule, elle réside dans les conditions extérieures, d'où ces manifestations sont réductibles à des actions physico-chimiques (Maupas, Verworn, Le Dantec).

La cellule est sensible à ces excitations extérieures par un processus psychique inconscient (Binet, Luciani, Soury, etc.).

Depuis Schwann on a reconnu, comme éléments constituants de la cellule :

*a*) Une membrane d'enveloppe ;

*b*) Un contenu plus ou moins liquide ;

*c*) Un noyau ;

*d*) Un ou plusieurs nucléoles inclus dans le noyau.

Les histologistes et les physiologistes se sont adonnés à l'étude des parties constituantes de la cellule et du rôle qu'elles jouent dans les phénomènes vitaux. En analysant l'être vivant le plus simple dans sa constitution morphologique on espère résoudre le problème mystérieux de la vie.

Dujardin avait remarqué que chez les êtres unicellulaires la membrane d'enveloppe fait quelquefois défaut comme chez les amibes et en même temps il avait désigné la substance cellulaire fondamentale sous le nom de « *sarcode* » ou la chair, appelé protoplasma par Burkinje. Pour Dujardin le *sarcode* est une substance fondamentale semi-fluide et homogène. Nous verrons plus tard qu'après plusieurs années, on est revenu sur cette conception du grand naturaliste Dujardin.

La cellule est réduite à deux éléments constants, le noyau et le protoplasma. Les deux vivent en symbiose.

Altmann, en se plaçant dans des conditions spéciales de fixation et de coloration constata dans le protoplasma des granulations qu'il nomma « bioblastes ». Il retrouva cet aspect sur les cellules les plus diverses ; non seulement dans le protoplasma mais aussi dans le noyau. Il considéra que le granula seul vit dans la cellule et lui seul, non la cellule, se divise. Plusieurs auteurs se sont élevés contre cette conception qui n'est pas adéquate à l'observation. Ces éléments ne sont pas constants. Ils ont une

relation étroite avec l'activité cellulaire comme nous le montrerons plus loin en étudiant le rôle physiologique des mitochondries.

J. Arnold admit que les granules sont des éléments vivants, mais qu'ils dérivent à leur tour d'éléments plus simples et plus primitifs qu'il nomma des « *plasmosomes* ». Il mit ces organites en évidence par une coloration vitale comme le rouge neutre et le bleu de méthylène.

Après les travaux de Remark (1844) et d'autres cytologistes sur la cellule nerveuse, la théorie fibrillaire a pris place. Fromann (1867) démontra que la fine structure du protoplasma pour toutes les cellules ne serait pas, à proprement parler, fibrillaire, mais bien réticulée. Plus tard, Bütchli prétendit prouver, par des expériences, que le protoplasma possède une structure alvéolaire. Verworn, dans sa *Pysiologie générale*, considère le protoplasma comme une masse fondamentale, dans certains cas homogène, mais le plus souvent structuré, offrant alors une texture spumeuse ou alvéolaire, masse dans laquelle se trouvent inclus des éléments figurés de nature très variée ou granules.

En fait, ces structures diverses étaient observées ; mais ces observations ne peuvent, en aucune façon, affirmer la structure du protoplasma vivant. Nos investigations se portent sur un élément mort et en plus dénaturé par nos moyens de fixation et de coloration. Bref, ce qu'on observe sous le microscope, est le résultat de nos manipulations histologiques.

Donc, l'idée précise sur la structure intime de substance fondamentale cellulaire, dépendra des progrès que réaliseront les sciences physiques et chimiques.

Déjà la physique donna aux cytologistes l'ultra-microscope et la chimie des colorants électifs sur des substances déterminées.

L'ultra-microscope qui montre l'existence des mitochondries *in vivo*, n'a jamais montré l'existence de structure réticulée ou autre (Fauré-Frémiet).

Garnier et Bouin ont mis en évidence, dans des cellules glandulaires, des filaments auxquels ils ont donné le nom « d'*ergastoplasme* ». Nous n'avons pas vu les ergastoplasmes au cours de nos recherches sur les mitochondries.

Heidenhein et Van Der Stricht appelèrent de « pseudo-chromosomes » des corps en forme de bâtonnets rectilignes ou flexueux qui se différencient dans les cellules épithéliales et dans des ovocytes à certain moment de leur existence. Ces corps ont les mêmes réactions colorantes que la chromatine nucléaire (Heidenhein, Van der Stricht), et en plus ils sont apparentés ou même identiques aux filaments ergastoplasmiques (Prenant).

Le « corps accessoire » et le « corps vitellin » sont des éléments figurés du cytoplasma, et qui ont dans leur constitution une substance voisine de celle de l'ergastoplasma et des mitochondries.

Il nous reste à dire quelques mots sur le noyau qui est une production morphologique, se composant de plusieurs éléments différents qu'on peut dif-

férencier sous le microscope après fixation et colorations électives.

Le noyau est composé de plusieurs éléments :

*a*) Le suc nucléaire ;

*b*) La substance achromatique ;

*c*) La substance nucléaire chromatique ;

*d*) Les nucléoles ;

*e*) La membrane nucléaire.

Le suc nucléaire est la substance dans laquelle existent les autres éléments figurés du noyau. La linine ou la charpente nucléaire contient dans son épaisseur la chromatine qui est la substance constante et indispensable du noyau. On a observé l'existence de deux chromatines, l'une se teint par les couleurs basiques d'aniline, le *basi-chromatine ;* l'autre se teint par des couleurs acides, l'*oxy-chromatine*. En réalité, il n'y a pas une individualité à chacune de ces deux substances ; mais l'oxychromatine n'est qu'une molécule complexe dérivée de la chromatine à un moment donné de l'activité cellulaire. Le nucléole, qui est un globule de pyrénine, peut faire défaut. Il est généralement unique, mais il peut être remplacé par plusieurs nucléoles. Il ne prend pas les colorants de la chromatine, mais il retient les teintures plasmatiques. De là le nom de « nucléole plasmatique » ou « plasmosome » par opposition à celui de « caryosome » dont on se sert pour désigner la masse chromatique.

A côté de ces nucléoles plasmatiques, il en existe d'autres chromatiques, mais la distinction entre ces

deux sortes de nucléoles n'est pas aussi tranchée qu'on pourrait le croire. Il nous reste à mentionner deux éléments figurés de la cellule : le *centre cellulaire* ou « centrosome » et la sphère.

Certains auteurs ont dû trouver au « centrosome » une origine soit du protoplasma où il se formerait de toute pièce à certain moment de l'activité cellulaire (Prenant, Eismond), soit du noyau (Hertwig, Brauer).

Certains procédés tinctoriaux de la chromatine mettent en évidence le « centrosome ».

Le « centrosome » et la sphère ne sont pas des organes constants de la cellule. Certains auteurs les rattachent aux formations spéciales qui se différencient dans la cellule au repos et qui, sous les noms divers de formations ergastoplasmiques, de chondriomites, de mitochondries, de granula et de pseudo-chromosomes constituent les formes variées prises pour le « protoplasma supérieur » de Prenant.

On remarque de ce qui a précédé que beaucoup d'auteurs tendent à rapprocher les éléments figurés de la cellule, qui constituent le « protoplasma supérieur, les uns aux autres et même aux éléments figurés du noyau. Les pseudo-chromosomes de Heidenhein se rattachent à la substance chromatique par certaines colorations. Cela a une haute importance au point de vue de l'évolution de la matière vivante.

Le « protoplasma supérieur » ou le « formed material » de Beale, ne se montre pas spontanément sous sa forme chimique simple, mais il doit traverser

plusieurs stades de transformation d'une substance primitive, le « plasmosome » d'Arnold, avant d'arriver à son état définitif. Ces plasmosomes d'Arnold dérivent à leur tour d'un organite cellulaire plus complexe qu'eux-mêmes et ainsi de suite. La molécule vivante la plus complexe est la molécule nucléaire. C'est là, logiquement, qu'il faut aller chercher l'origine de tout élément figuré.

## II. — Composition chimique du noyau et du protoplasma

La chimie, de toutes les sciences de la nature, est celle qui pénètre le plus profondément dans la composition intime de la matière. Elle nous a fait connaître soixante-huit corps dont douze seulement entrent dans la composition de la matière vivante. Les chimistes modernes sont arrivés à disloquer la molécule la plus compliquée de la matière vivante ; la molécule albuminoïde par exemple, en ses éléments les plus simples : C, H, Az,S.,Ph.,etc., etc.

Ces éléments existent dans le monde inanimé. En fait entre les substances élémentaires qui composent la matière vivante et celles qui entrent dans la constitution des corps bruts,il n'existe aucune différence essentielle et par conséquent il n'existe nullement, dans le monde organique d'élément vital particulier, mais une partie des éléments unis dans la matière vivante en combinaisons tout à fait spéciales, carac-

téristiques seulement pour les êtres vivants et ne se rencontrant jamais dans la nature inanimée. Cela n'exclut pas l'existence dans la cellule vivante des combinaisons chimiques qui se rencontrent aussi dans la matière brute.

La matière albuminoïde, les graisses et les hydrates de carbone sont spécifiques de la matière vivante. Mais parmi ces groupes les albuminoïdes et leurs dérivés peuvent être démontrés avec certitude dans toutes les cellules, de telle sorte qu'on doit les opposer en tant que produits essentiels ou généraux à l'ensemble des produits organiques spéciaux de la matière vivante.

Aujourd'hui nous prétendons connaître les détails les plus fins de la structure cellulaire, cependant nos notions sur la nature chimique de chacun des éléments morphologiques ne sont guère avancées. La microchimie physiologique révèle l'existence d'une différence chimique caractéristique entre le protoplasma et le noyau. Les matières albuminoïdes qui seules représentent les éléments généraux de la cellule se trouvent dans les deux parties constituantes de celle-ci, mais dans le noyau se trouvent d'une manière tout à fait prépondérante les combinaisons phosphorées des albuminoïdes qui ne se rencontrent pas dans le protoplasma, qui est par contre le siège des graisses et des hydrates de carbone.

Nous exposerons dans un autre chapitre en traitant les mitochondries, que d'après les recherches

récentes, la molécule constituante des formations mitochondriales renferme du phosphore.

## III. — Rôle physiologique du protoplasma et du noyau

Le protoplasma est la cuisine du noyau, dit-on. Des expériences déjà anciennes ont été entreprises sur des animalcules inférieurs pour montrer le rôle vital qui revient à chaque partie cellulaire. Grûber montra qu'en divisant le *stertor cæruleus*, infusoire composé d'un protoplasma et de plusieurs noyaux, les parties renfermant un noyau régénèrent l'organisme entier de l'animal. Il en est de même de l'Amœba Proteus qui ne contient qu'un seul noyau, le fragment qui contient le noyau régénère l'amibe tandis que l'autre partie, qui contient certainement des mitochondries, d'après les travaux de Schaffer et Meyer sur *l'appareil motochondrial chez les protozoaires*, est détruite.

L'énergie formatrice de la cellule dépend du noyau (Cornil).

Nous montrerons un peu plus loin le rôle que jouent les mitochondries dans l'activité secrétoire, une fonction qui est constante de toute cellule vivante (Renault).

---

## CHAPITRE II

### I. — LES MITOCHONDRIES

Le nom de mitochondries fût donné par Benda, pour la première fois aux organites observés par lui dans le protoplasma cellulaire sous forme de grains en chaînettes.

On considère aujourd'hui ces éléments comme des éléments de même valeur que les « bioblastes » d'Altmann. Après les travaux de Champy, de Bouin et de Prenant, on considère l'ergastoplasme et les « mitochondries » comme une seule et même chose. Il faut cependant extraire de l'ergastoplasma la forme tourbillonnée que figure Garnier et qui est, certainement, de Nebenkerne (Champy). Nous n'avons pas nous-même remarqué sur les images qui représentent les mitochondries, l'ergastoplasma dans la cellule sous-maxillaire chez l'homme. Champy fait la même remarque en étudiant la cellule pancréatique, mais par contre Regaud et Mawas ont constaté dans la glande sous-maxillaire que l'acide acétique déforme les mitochondries en forme d'ergastoplasme. Il nous reste à mentionner les *mitomes* de Flemming, les *chondriocontes* de Mènes, les *sphé-*

*rules* de Künstler, qui sont des organites de la même valeur que les mitochondries, ou plutôt qu'ils sont des états fonctionnels différents de l'appareil mitochondrial.

Toutes ces formations protoplasmiques ont quelque chose de commun dans leur molécule puisqu'elles se colorent toutes dans certaines conditions par la même méthode.

Nous consacrerons le nom de mitochondries, pour la simplification du langage, à toutes ses formations.

## II. — Mise en évidence des mitochondries

Pour mettre les mitochondries en évidence il faut se mettre dans certaines conditions de fixation et de coloration.

La fraîcheur des pièces sur lesquelles l'examen histologique doit se porter nous paraît indispensable. Nous avons suivi au microscope le changement morphologiquement des grains mitochondriaux de la cellule hépatique de la souris après que nous avons sacrifié l'animal.

Au bout d'une heure après la mort. les mitochondries, fixées et colorées par la méthode de Regaud, au lieu d'avoir le contour bien net, sont un peu floues. Après trois heures des vacuoles apparaissent. elles sont le vestige des grains qui sont solubilisés. Après six heures les vacuoles sont très nombreuses, mais en plus il existe quelques grains mitochondriaux reconnaissables.

Nous allons passer en revue les différentes méthodes employées par différents auteurs en insistant sur la méthode que nous avons choisie.

Altmann par sa méthode de fixation au flemming fort ou le liquide de Benda et sa coloration à la fuschine acide mit en évidence ses « bioblastes ».

Benda fixa ses pièces dans le flemming fort et dans le liquide suivant :

| | |
|---|---|
| Acide osmique à 1 o/o..... | 16 cmc. |
| Peroxyde d'osmium à 2 o/o... | 4 cmc. |
| Acide acétique..... | III gouttes |

puis lavage à l'eau pendant une heure, ensuite il passa ses pièces dans la solution suivante vingt-quatre heures.

| | |
|---|---|
| Acide chromique à 1 o/o..... | 1 volume |
| Acide pyrolyneux..... | 1 volume |

Passer sans laver dans le bichromate de potasse à 2 o/o vingt-quatre heures.

Lavage à l'eau vingt-quatre heures.

Inclusion à la paraffine.

Coloration par sa méthode.

Vingt-quatre heures dans une solution de sulfalizarinate de soude, sécher au papier filtre, colorer au crystal violet aniliné en chauffant la préparation jusqu'à la production de vapeur, maintenir à cette température cinq minutes, différencier à l'acide acétique à 30 o/o.

Les mitochondries se teintent en violet foncé.

Disons en passant que la méthode de Benda donne

de très belles préparations, mais elle est très délicate.

Sjoval employa comme fixateur :

Formol à 40 o/o, une heure

puis

Formol à 10 o/o, sept heures

lavage à l'eau courante puis laisser un à trois jours dans

l'acide osmique à 2 o/o à 35 degrés

Coloration à l'hématoxyline ferrique.

Dubreuil emploie, pour mettre en évidence les mitochondries dans les tissus conjonctifs, le fixateur suivant :

| | |
|---|---|
| Sublimé | 5 gr. |
| Bichromate de potasse | 3 gr. |
| Eau | 90 cmc. |
| Formol | 10 cmc. |

de deux à trois jours.

Mordançage de dix à quinze jours dans le bichromate de potasse à 3 o/o.

Coloration à l'hématoxyline ferrique.

Victor Jonnesco, dans ses recherches sur les chondriosomes de la cellule de Purkinje du cobaye ; fixe dans :

| | |
|---|---|
| Formol | 20 parties |
| Mordant de Weigert | 80 parties |

Pour la nevroglie il laisse de six à huit heures, puis mordançage par le mordant de Benda.

Coloration à l'hématoxylin alcoolique. « Pour une même durée de fixation », dit-il, « la durée de mor- « dançage est très importante, nous avons eu les « images les plus nettes de chondriosomes en vingt- « quatre heures dans le mordant de Benda ».

Champy emploie une méthode qui donne un très bon résultat (Maximow, Société biologique, 1916) : fixation.

| | |
|---|---|
| 24 heures dans l'acide chromique à 1 o/o. | 7 parties |
| Bichromate de potasse à 3 o/o..... | 7 parties |
| Acide osmique à 2 o/o..... | 4 parties |

Lavage à l'eau puis laisser vingt-quatre heures dans la solution suivante :

| | |
|---|---|
| Acide acétique..... | 2 parties |
| Acide chromique à 1 o/o..... | 1 partie |

Laver une demi-heure, mordançage pour trois jours dans le bichromate à 3 o/o. Coloration.

Fuschine acide, thionine et aurenti.

Nous terminerons par la méthode de M. Regaud. Elle nous a donné de belles figures pour nos recherches. Voilà en quelques mots en quoi elle consiste :

Fixation trois jours dans le liquide suivant.

| | |
|---|---|
| Bichromate de potasse à 3 o/o..... | 80 volumes |
| Formol..... | 20 volumes |

Mordançage supplémentaire dans le bichromate de potasse à 3 o/o.

Coloration à l'hématoxylin ferrique.

« Seize jours dans le bichromate à 3 o/o », dit

M. Regaud, dans ses recherches sur les mitochondries dans la cellule cancéreuse, « résultat plus « complet que deux ou six jours, le mordançage « optimum a été de quinze jours dans la solution de « bichromate à 3 o/o après trois jours dans le for- « mol bichromaté à la température du laboratoire. « Pour d'autres tissus normaux ou pathologiques, « et pour certaines variétés des chondriosomes, les « résultats de mordançage optimum sont très diffé- « rents. Nous rappelons à ce propos, que ces varia- « tions ont pour nous une signification autre que « celle de simple hasard de la cuisine microtech- « nique. Nous pensons qu'ils signifient que les « chondriosomes existent dans un tissu donné et *a* « *fortiori* dans les tissus différents n'ont pas une « constitution chimique identique ».

Dans toutes nos recherches sur l'appareil mitochondrial, soit dans la cellule normale ou dans la cellule cancéreuse, nous avons employé la méthode de M. Ragaud en nous rendant compte que la période de mordançage est le point le plus important de l'opération.

En jetant un coup d'œil sur toutes les méthodes de fixation et de coloration, employées pour mettre en évidence les formations mitochondriales, nous voyons qu'elles sont toutes basées sur un principe d'observations, le choix d'un fixateur qui ne détruit ni ne solubilise les mitochondries, tel que l'acide osmique et le formol, puis la chromisation.

Nous avons essayé de rechercher le rôle qui

revient à chacun de ces réactifs en fixant la cellule hépatique de la souris trois jours dans le formol, l'acide osmique, et le bichromate de potasse à 3 o/o séparément, puis coloration à l'hématoxylin ferrique.

*Formol*

Nous avons mis en évidence des mitochondries en forme de petits bâtonnets, ou en forme de diplocoques. Les noyaux des cellules contiennent de sept à dix grains nucléaires de dimensions différentes, de 3 mm à o mm 25 de diamètre. Quelques-uns de ces grains sont en contact direct avec la membrane nucléaire, d'autres sont à cheval, une partie dans le noyau et l'autre partie dans le protoplasma.

*Appareil mitochondrial*

Les mitochondries sont en forme de petits bâtonnets de 1 mm. Elles sont rectilignes.

Quelques bâtonnets ont un étranglement au milieu, les autres ont un petit renflement à l'une de leur extrémité. Il n'est pas rare de constater au bout d'un bâtonnet un grain sphérique. Il nous semble que toutes ces formes sont de différents états fonctionnels des mitochondries.

*Fixation du bichromate de potasse à 3 o/o* et coloration à l'hématoxylin ferrique.

*Examen microscopique*

*Noyaux.* — Au milieu d'une substance homogène on constate de six à sept nucléoles de dimensions différentes, o mm 25 à 5 mm. Les nucléoles sont d'une couleur grisâtre très pâle.

*Appareil mitochondrial*

Les grains volumineux de 1 mm. Il y en a qui sont groupés par deux en forme de diplocoque. Il n'y a presque pas de bâtonnets.

*Fixation à l'acide osmiqae à 2 o/o* et coloration à l'hématotoxyline ferrique.

*Examen microscopique*

*Noyaux.* — Les noyaux renferment de six à dix nucléoles de dimensions diverses. Quelques-uns sont en contact avec la membrane nucléaire. Ils sont d'un teint pâle comme dans le cas de fixation par le bichromate de potasse à 3 o/o.

*Appareil mitochondrial*

Il n'y a que des grains très volumineux. Les uns prennent mieux l'hématoxyline ferrique que les autres.

*Une méthode rapide préconisée par nous*

Les pièces histologiques doivent être de petite dimension. Nous fixons par l'acide cosmique de vingt-quatre à soixante-douze heures ; ensuite mordançage dans le bichromate de potasse à 3 o/o, trois jours à sept jours.

Coloration à l'hématoxyline ferrique. Cette méthode met facilement les mitochondries en évidence.

*N. B.* — Dans toutes les coupes traitées par cette méthode nous avons observé, constamment sous le microscope, une petite zone clair semi-lunaire autour du noyau. Il nous semble qu'elle est une rétraction du protoplasma, causée par l'acide osmique.

Le résultat obtenu par cette méthode est superposable à celui obtenu par la méthode de M. Regaud, qui nous a donné à l'examen microscopique des cellules qui ont des noyaux renfermant de quatre à dix nucléoles plus ou moins sphériques et de diamètres différents, o $^{mm}$ 5 à 2 $^{mm}$. 5. Quelques-uns de ces grains sont en contact avec la membrane nucléaire. L'appareil mitochondrial se montre en forme des grains, presque tous colorés avec la même intensité.

Dans la cellule vivante on observe les mitochondries à l'ultra-microscope. Fauré-Frémiet insiste en disant que cet examen ne montre jamais la structure réticulée du protoplasma.

Gaidukow (1907) observa à l'ultra-microscope dans des cellules végétales des granules brillantes

animées de mouvement brownien qui s'arrête avec la mort de la cellule. Greeley explique ce phénomène en ce que ces granules possèdent une charge négative et qu'elles se repoussent mutuellement.

Chez les protozaires et dans les cellules sexuelles du cobaye les mitrochondries se présentent, *in vivo*, sous l'aspect de petit corps, transparent légèrement réfringent (Fauré-Frémiet).

Les mitochondries se colorent difficilement, *in vivo*. Le violet dalhia est un bon colorant.

### III. — Les Formes des mitochondries

Maintenant que nous connaissons les moyens pour mettre en évidence ces organites cellulaires, nous étudions leurs formes, leur constitution chimique, leur origine, et enfin leur rôle physiologique dans l'activité cellulaire.

Il y a à peine dix ans que cette question a pris place importante dans la biologie cellulaire. Partout où on les cherche on les trouve. Elles sont des formations universelles de la cellule.

Nous avons constaté leur existence dans la cellule rénale (bâtonnets de Heindenhein), hépatique, sexuelle et mammaire en lactation chez la femelle du cobaye, la cellule parotidienne et sous-maxillaire chez l'homme et enfin dans la cellule conjonctive fixe, surtout au cours de l'inflammation.

Regaud et nous-même avons constaté des filaments, dans la couche germinatrice de la peau, qui

ont probablement la signification de mitochondries. Ces filaments vont quelque fois d'une cellule à l'autre.

Vitor Jonnesco montra la présence des mitochondries dans la cellule de Purkinje, et Collin, en 1913, dans les cylindres axes des dentrites et du corps des cellules ganglionnaires de la rétine et dans les cellules névrogliques de la substance blanche de l'homme.

M. Guilliermond les observa dans la cellule des champignons. Bref, toute cellule animale ou végétale a son appareil mitochondrial plus ou moins développé selon sa fonction.

Les mitochondries ont des formes les plus diverses; non seulement elles diffèrent d'une cellule d'un tissu à l'autre, mais de la même cellule d'un même tissu dans les différentes espèces d'êtres vivants.

La cellule hépatique nous a fourni un exemple bien frappant à ce point de vue. Ces deux êtres voisins dans leur ordre zoologique, le cobaye et la souris et dont les conditions de vie sont les mêmes.

On donne le nom de « *mitochondries* » aux granules isolées et de « chondriocentes », aux bâtonnets, de *chondriomites*, aux filaments en chapelet, de *chondriosomes* aux corps ayant la même réaction que les mitochondries, mais plus volumineux, et en général de « *chondriome* » à toutes ces formations, soit en granules, soit en filaments.

Dans nos observations, nous avons constaté dans la cellule hépatique du cobaye des filaments en chaînettes. Les uns sont extrêmement longs, 65 $^{mm}$, le

autres plus petits. A un très fort grossissement $\left(\frac{1300}{1}\right)$ on constate que ces éléments ont des formes diverses. Les uns se présentent en bâtonnets rectilignes, les autres en virgule, en formes d'épingle, en filaments flexueux effilés à leurs deux extrémités.

Toutes ces formes semblent correspondre à différents états fonctionnels des mitochondries. Dans la cellule hépatique, chez la souris, les mitochondries se présentent les plus souvent en forme de grains isolés ou groupés en chaînettes de deux.

## IV. — Constitution chimique de mitochondries

Nous avons fixé la cellule hépatique de la souris à l'alcool, trente minutes, puis nous l'avons passée à l'acétone, au chloroforme et à l'éther, séparément, une autre trentaine de minutes à 37 degrés, puis nous l'avons fixée par la méthode chromo-osmique et colorée à l'hématoxyline ferrique.

Une autre expérience consiste à fixer la cellule hépatique dans l'acide osmique sans coloration. Dans le premier cas, nous avons observé sous le microscope l'existence de vacuoles à la place des mitochondries et dans la seconde expérience, l'existence des grains fins et très pâles qui deviennent plus ou moins foncés en traitant les coupes par l'acide pyrogallique.

La coloration des coupes par congélation, au sudan III, ne nous a rien donné. Fauré-Frémiet est arrivé au même résultat que nous. Il en résulte qu'il

existe un corps gras dans la molécule des mitochondries.

Les travaux de Regaud en 1908, Meyer et Schaffer, Fauré-Frémiet en 1909 et 1910, nous ont éclairé beaucoup sur la constitution chimique de la molécule mitochondriale. Ils ont montré que les procédés des mitochondries, à l'égard des matières colorantes possèdent une signification microchimique et sont dus à la présence des corps lipoïdes dans la constitution desquels entrent des acides gras non suturés. Fauré-Frémiet a isolé des cocytes de l'ascaris, ce corps lipoïde, et il l'a étudié, *in vitro*. Il est arrivé à cette conclusion que le lipoïde mitochondrial est un phosphatide.

Cet acide gras non suturé présente des liaisons éthyléniques (Mayer et Schaffer, Mulon, Rathery). Ces auteurs, par ces constatations, ont montré le rôle de la chromisation dans la fixation des mitochondries.

Donc, il est établi que les mitochondries sont, au moins, pour une part, constituées par un élément chimique commun, un élément lipoïde renfermant du phosphore dans sa molécule. Cet élément contient des acides gras non saturés.

Basé sur ses données chimiques des mitochondries quelques auteurs comme Mayer et Schaffer, Mulon, et Rathery, ont expliqué les méthodes générales de fixation et de coloration des mitochondries en entreprenant des expériences, *in vitro*, sur des corps lipoïdes.

Les mitochondries par la présence d'un noyau graisseux, entrent dans la catégorie de « liposomes » d'Albrecht.

## Le Rôle physiologique de mitochondries

On attribue, aujourd'hui, toute fonction cellulaire aux mitochondries. Elles évoluent en vésicule lipoïde puis en gouttelette graisseuse dans la cellule adipeuse (Dubreuil), en chromochondries ou pigments (Prenant), en les substances les plus différentes, en myofibrilles et neurofibrilles (Méves), en chitine (Koltzoff).

Mlle Soyez, en 1909, observa nettement la transformation intégrale, dans des œufs des tuniciers, des mitochondries en sphérule vitelline.

Dans les cellules végétales elles se transforment en amidon. Elles jouent le rôle prépondérant dans la fonction si compliquée de la cellule hépatique.

Elles choisissent les éléments du chyle et de l'urine. Elles fabriquent le suc digestif, les diastases et les proferments, les venins, les toxines et les « antitoxines.

« C'est d'elles que proviennent directement ou indirectement l'amidon, la graisse, les pigments animaux et végétaux, les éléments azotés de la fibre musculaire. Elles seront bientôt l'origine de toutes les substances connues de la chimie biologique », disent Mayer et Schaffer.

Les mitochondries se transforment en éléments deutoplasmiques. Les blastes des anciens se transforment aussi en deutoplasmes. Ces blastes ont une parenté avec les mitochondries.

M. Guilliermond observa, dans des coupes longitudinales de périthèce de Pustularia Vesiculosa, fixés et colorés par la méthode de M. Regaud, que toutes les cellules renferment un chondriome plus ou moins riche. Par contre, il est abondamment représenté dans les hyphes ascogènes. Les cellules de ces hyphes renferment dans chacun de leur noyau accolé sur un côté de sa membrane une petite masse mitochondriale. Ces mitochondries ont une relation avec la fonction glycogénique des cellules. Les observations de M. Guilliermond établissent que les mitochondries existent en grande quantité dans les ascomycètes et cela tient à ce qu'elles jouent un rôle prépondérant dans la sécrétion dont les asques sont le siège.

Les mitochondries jouent également un rôle important dans la sécrétion lactée. Dans le cas où la cellule mammaire est active, l'appareil mitochondrial est très développé. Au moment où cette cellule passe à l'état de repos, ces organites cellulaires disparaissent.

## V. — L'Origine des mitochondries

L'origine des mitochondries est le point le plus obscur de leur histoire.

Les uns les rattachent au protoplasma, les autres

au noyau. Dans nos observations nous avons constaté plusieurs fois que quelques grains nucléaires arrivent au contact de la membrane du noyau, d'autres sont sur la membrane même, encore la chose ne s'arrête-t-elle pas là. Nous avons vu sous le microscope des éléments en forme de cocci-bacille avec un étranglement au milieu, dont une partie dans le noyau et l'autre partie dans le protoplasma.

Ces grains intra-nucléaires se colorent en même temps que le nucléole qui est certainement leur origine. Ce dernier au point de vue de réaction tinctorielle se comporte à certain moment de l'activité cellulaire comme la substance chromatique.

Faut-il faire remonter l'origine primitive jusqu'au « caryosome » ou substance chromatique. Cette manière de voir nous paraît probable. Hertwig a déjà donné le nom de *chromidies* à des éléments deutoplasmiques, qu'il a considérés comme une substance chromatique disséminée dans le protoplasma. Ces chromidies ne sont autre chose que des mitochondries.

Quelques auteurs les rattachent à la sphère cellulaire.

M. Prenant pense qu'elles naissent du protoplasma, et qu'elles se divisent, et qu'elles passent de la cellule mère à la cellule fille pendant la division cellulaire.

## CHAPITRE III

### INTRODUCTION A L'ÉTUDE DES CELLULES CANCÉREUSES

L'anatomie pathologique connaît plusieurs sortes de cellules cancéreuses qui ont quelque chose de commun entre elles, la prolifération. Cette vitalité particulière de cellules néoplasiques, de se développer sans cesse, doit avoir une cause quelconque, ignorée jusqu'à aujourd'hui. La logique conduit à considérer la cause de la malignité cellulaire en elle ou dans son milieu ambiant. Nous ignorons ces conditions répétons-le une fois de plus. Mais si la cellule elle-même est un agent malin, l'expérimentation sur celle-ci doit nous conduire fatalement à produire des cancers. Ce qui est loin de la vérité. La cellule cancéreuse n'est pas infectante. Elle ne communique pas sa malignité à une autre cellule, mais elle se greffe dans les mêmes conditions qu'une cellule normale en gardant son état néoplasique qui est certainement une réponse à certaines excitations.

Tant que l'expérimentation ne nous conduit pas à produire des tumeurs, on ne peut rien affirmer. Quoi qu'on émette des opinions, elles ne sorti-

ront pas du domaine hypothétique. Pourtant il y a plusieurs observations cliniques contrôlées par l'examen histologique où la transformation d'un tissu inflammatoire chronique en tissu cancéreux n'est pas contestable.

On observe un cancer qui se greffe sur un ulcère de l'estomac, sur une lésion tuberculeuse ou syphilitique.

La transformation d'une mammite chronique en épithélioma s'observe souvent, et le nodule cancéreux qui vient de prendre naissance, naît probablement d'une seule cellule (P. Delbet) ou d'un groupe cellulaire.

Les états pré-cancéreux de la langue, si nous pouvons employer cette expression, sont intéressants à suivre à ce point de vue. La transformation cancéreuse de l'ulcération syphilitique s'observe assez souvent. La leucoplasie de la muqueuse linguale qui est considérée par plusieurs auteurs comme une manifestation syphilitique reste bénigne jusqu'à un certain temps, non déterminé, puis tout à coup elle subit la transformation épithéliale.

Il nous semble que l'état inflammatoire chronique et lent dans son évolution joue un rôle important dans la prolifération cellulaire.

Nous voulons suivre, tant que les circonstances nous le permettent, l'état fonctionnel des cellules épithéliales en suivant l'état des chondriomes qui ont une relation étroite avec l'activité cellulaire.

Nous avons suivi la même technique pour les

recherches de mitochondries dans différents états pathologiques surtout de la glande mammaire qui offre plusieurs modalités pathologiques. Cette manière d'agir peut trouver des objections, surtout dans le cas où nous niions l'existence des mitochondries dans certaines cellules cancéreuses par rapport aux autres à l'état normal ou pathologique, traitées de la même façon. Si en mettant les cellules dans des conditions nouvelles on décèle un appareil mitochondrial, on ne peut en aucune façon, comparer ces cellules différemment traitées.

« Cette variation », dit Regaud, « a une signification autre que celle de simple hasard de la cuisine microtechnique. « Nous pensons », dit-il, « qu'ils signifient que les chondriomes existant dans un tissu donné *à fortiori*, dans les tissus différents, n'ont pas une constitution chimique identique ».

Nous reviendrons sur cette question en traitant de la glande mammaire.

## LA PATHOGÉNIE DU CANCER

Avant d'aborder la question qui nous occupe nous dirons quelques mots sur la pathogénie du cancer, parce que dans nos recherches nous avons constaté un élément microbien qu'on peut confondre avec les mitochondries.

Rien de plus passionnant en pathologie que de connaître la cause du cancer.

Plusieurs théories ont été émises à propos de ce sujet.

### I. — *Théorie de la diathèse*

Les adeptes de cette théorie voient dans la néoplasie cellulaire une manifestation locale d'un état général comme nous voyons dans une gomme ou une exostose une manifestation syphilitique.

### II. — *Théorie de la monstruosité cellulaire de Bard*

« Cette théorie est aussi fragile que séduisante. « Elle ne tient pas devant les faits. » (Malherbe)

### III. — *Théorie des cellules inemployées de Cohnheim*

Cette théorie voit que toutes les tumeurs sont d'origine fœtale. Quelques cellules restant inemployées dans l'organisme se mettraient un beau

jour à se développer anarchiquement et donneraient naissance aux cancers.

La découverte de Malassay de débris épithéliaux adamantins dans les alvéoles des dents vient appuyer cette théorie.

### IV. — *Théorie parasitaire*

On a découvert un nombre considérable de parasites. Fabre-Domergue, dans une critique, fait remarquer que ni l'hématozoaire, ni les sarcosposidies, ni les grégarinides, ne donnent lieu à la production du cancer.

Borrel, Fabre-Domergue, Thin, Duplay, Cazin, Tôrck, Pilliet, Peterson, Metchinkoff, n'acceptent pas la théorie coccidienne.

Borrel, Walker, Nepveu, Naeggerath, J. Clarke, Ruffer ont pris pour des coccidées des modifications cellulaires.

Rappin et Scheurbe pensent que l'agent de la production néoplasique est une bactérie. Sawtchenko pense que les parasites intra-cellulaires sont, peut-être, des levures.

Albarran et Bernard ont cru pouvoir décrire une variété d'épithélioma de la vessie consécutive à la présence de bilharzia hématobia.

Nous faisons remarquer ici que l'existence des œufs de l'hématobia est une cause d'irritation chronique et lente pour les tissus de voisinage.

En 1872, Nepveu signale la présence du microbe dans un épithélioma.

En 1886, Rappin isole du suc cancéreux un diplocoque qu'il considère comme toujours le même et dont l'inoculation au lapin produit des nodules dans le foie ; l'animal meurt cachectique.

En 1887, Scheurbe décrit un bacille très fin.

En 1888, Dominogos Freire confirme la découverte de Scheurbe en contestant la *priorité*.

En 1888, Schille et Rubino le retrouvent constamment dans les sarcomes comme dans les carcinomes.

En 1888, C. Frank le retrouve même dans le sang des malades atteints de tumeurs ; en 1894, il a trouvé constamment des microcoques dans le sang des sarcomateux. Manfredi décrit dans la même année un diplocoque ressemblant à celui de la pneumonie.

En 1895, P. Delbet a isolé un bacille dans un cas de lymphadénome.

En 1903, Roux, dans *le Bulletin de l'Institut Pasteur*, suppose qu'il pourrait bien être parmi les microbes invisibles, et à l'appui de cette opinion il nous cite l'exemple de l'épithélioma contagieux des oiseaux, affection causée par un microbe qui n'est pas arrêté par les filtres ; mais ne présente d'ailleurs d'autre analogie que son nom avec les cancers.

En 1906, Roger, dans un article dans *la Presse médicale*, pense que le cancer est causé par un parasite très répandu vis-à-vis duquel les êtres vivants jouissent d'une certaine immunité et il suppose que souvent le cancer se développe pour rétrocéder et guérir spontanément.

## OBSERVATIONS PERSONNELLES

En examinant les cellules cancéreuses fixées et colorées par la méthode de M. Regaud, ou chromo-osmique, nous étions frappé par l'existence dans les protoplasmas, et même dans les noyaux d'éléments qui ont un aspect microbien caractéristique. On pourrait prendre ces éléments pour des mitochondries. Parti de là nous avons essayé d'éclaircir cette confusion au point de vue de l'appareil mitochondrial. Regaud lui-même dans deux observations sur les mitochondries dans le cancer du sein, décrit à part des gros éléments et des petits grains autour de la membrane nucléaire, des mitochondries qui ont un aspect microbien, et il pense qu'elles portent dans leur sein l'élément pathogène.

Nous ne sommes pas parti directement à la recherche de l'agent pathogène du cancer ; nous sommes loin de là, cela sera une œuvre de longue haleine,qui restera stérile tant qu'on ne produit pas expérimentalement la néoplasie cellulaire pour convaincre les esprits. Le hasard a voulu que nous étudiions un élément qui peut nous mettre en erreur en prenant

des organites pour des mitochondries et qui ne le sont pas.

Nos recherches sont portées sur plusieurs cas de néoplasmes :

6 cas de cancers du sein ;

2 cas de mammites ;

1 épithélioma au niveau du dos de la main ;

2 cas de cancers de l'utérus ;

3 cas de sarcomes.

Nous avons fait des macérations des tumeurs, puis nous avons cultivé le suc cancéreux.

Mais il nous semble qu'il y a une méthode qui met les microbes en évidence. Elle consiste à faire pour ainsi dire une *histoculture*. Voilà comment nous procédons. Nous prélevons un morceau de la tumeur le plus aseptiquement possible. Nous le flambons. Nous le laissons dans le bouillon de bœuf peptonisé à l'étuve à 37 degrés. Au bout de vingt-quatre heures à quarante-quatre heures nous examinons le bouillon pour être sûr que rien n'a poussé. Dans les dix cas du cancer du sein non ulcéré bien entendu, et les trois cas du sarcome, aussi fermé à toute infection extérieure, nous n'avons pas constaté d'éléments microbiens dans le bouillon. Nous étions sûr alors que le morceau de la tumeur était prélevé aseptiquement.

Après quatre à quinze jours de culture nous avons fait des frottis fixés et colorés par le Gram et autres colorations microbiennes. Dans tous les cas nous avons constaté l'existence des diplocoques.

Dans le cas d'un cancer ulcéré nous avons fait la séparation des microbes et enfin nous sommes tombé au milieu des streptocoques, des staphylocoques et d'autres bacilles sur des diplocoques tout à fait identiques morphologiquement à ce que nous avons constaté dans les cas d'*histoculture*.

(Voir Planche I, Fig. *a*.)

Dans les mammites chroniques nous avons eu des cultures pures qui ressemblent morphologiquement aux cas précédents.

(Voir Planche I, Fig. *b*.)

Dans le cas de mammite le microbe pousse difficilement. Le diplocoque que nous avons isolé garde le gram. Il n'est pas pathogène au lapin ni au cobaye. La culture sur la pomme de terre ressemble au staphylocoque blanc. Nous avons essayé par simple curiosité de produire des tumeurs chez les animaux de laboratoire. Le résultat fut nul.

# LA GLANDE MAMMAIRE

Nous étudions au cours de ce travail l'appareil mitochondrial dans des cellules cancéreuses d'origine ento et ecto-dermique, en traitant dans les mêmes conditions la cellule normale et la même à l'état cancéreux.

La glande mammaire nous offre un sujet d'étude bien intéressant à suivre.

Nous commençons par dire quelques mots sur la glande au point de vue d'histologie normale, puis nous décrirons son appareil mitochondrial dans ses différentes modalités pathologiques.

La glande mammaire est d'origine épithéliale comme les glandes sébacées et sudoripares. Elle passe par plusieurs périodes fonctionnelles. La première période est la période de prolifération pour former la glande telle qu'on l'observe après la naissance. Dans la deuxième période elle secrète chez le nouveau-né. Cette sécrétion est une lactation au sens propre du mot. La constitution histologique est identique au lait de femme. Pour expliquer ce phénomène les histologistes ont émis plusieurs hypothèses. Les uns l'attachent à une nécrobiose qui assure la canalisation des tubes glandulaires. Les autres pensent qu'elle est le résultat d'un processus d'allure

pathologique. Enfin M. Prenant la considère comme une sécrétion véritable comparable à celle du lait. Il y a un parallélisme histologique entre la glande mammaire du fœtus et de la mère.

Ces modifications doivent être provoquées par la même cause, sans doute par une sécrétion interne qui s'échappe au niveau du placenta entre les deux organismes.

A la puberté, la glande mammaire de la femme atteint tout le développement qu'elle présente à l'état du repos quand la menstruation s'établit. On pense que le corps jaune joue le rôle excitateur du *cytodierèse*.

Chez la femme pendant la gestation les acinus glandulaires augmentent en nombre. Le tissu conjonctif subit une diminution progressive, le phénomène se produit par une sécrétion interne qui excite la glande. Du quatrième mois de la gestation jusqu'au quatrième jour après l'accouchement, la glande entre dans une phase de sécrétion colostrogène. Enfin arrive la phase lactogène dans laquelle les acinus sont séparés les uns des autres d'un tissu conjonctif peu abondant très vascularisé.

La cellule glandulaire suit pendant son acte fonctionnel plusieurs stades :

*a*) Un stade de sécrétion cellulaire ;

*b*) Un stade d'excrétion ;

*c*) Un stade de reconstitution de la cellule.

Dans le premier stade la cellule est volumineuse renfermant un, quelquefois deux ou trois noyaux.

Dans sa partie basale on a constaté l'existence d'ergastoplasme, dans sa partie centrale, des granulations avec des sphérules de graisse. Ces sphérules se forment au dépens de granulations semblables aux bioblastes d'Altmann et les métochondries de Benda. Pendant cet acte sécrétoire le noyau ne reste pas indifférent ; il participe à l'activité cellulaire avec le protoplasma. Pendant l'excrétion cellaire il y a expulsion du noyau. Il participe aussi à la sécrétion en expulsant des grains chromatiques dans le cytoplasma (Brouha). Dans le stade d'excrétion les ergastoplasmes sont moins nombreux que dans le stade précédent.

Chez la femelle du cobaye nous avons examiné la glande mammaire à différents états de sa fonction. A l'état du repos les acinus sont au milieu d'un tissu conjonctif très développé.

## Les Cellules acineuses fixées et colorées par la méthode de M. Regaud

### *Cellule au repos*

*Les noyaux.* — Les uns ne contiennent rien, les autres contiennent de deux à cinq nucléoles de différentes dimensions. Dans quelques cellules quelques uns de ces grains nucléaires sont sur la membrane.

*Le protoplasme.* — Il est homogène sans grains mitochondriaux, ni autres inclusions cellulaires.

(Voir Planche I, Fig. *c.*)

Cette cellule au repos change morphologiquement pendant la lactation. Les acinus se développent et les cellules acineuses prennent un aspect nouveau. Le protoplasma se développe et on voit apparaître des éléments nouveaux, des mitochondries en forme de petits bâtonnets en chaînettes, pendant la phase sécrétoire. A la période d'excrétion la partie du protoplasma décapité du reste de la cellule contient des vacuoles qui sont les vestiges des gouttelettes graisseuses. Nous avons observé que les petits bâtonnets donnent des granulations lesquelles se transforment en globules du lait. Nous n'avons pas observé les ergastoplasmes tortueux présentés par Garnier.

(Voir Planche I, Fig. *d*.)

Après dix jours de sevrage la glande prend un autre aspect. Les acinus s'atrophient et le tissu conjonctif augmente. La cellule glandulaire revient à son état du repos ; un grand noyau riche en chromatine et un corps protoplasmique qui ne contient que de très rares granulations. Plusieurs cellules ont leur protoplasma homogène dépourvu des mitochondries.

Nous voyons bien que l'apparition des mitochondries dans la cellule glandulaire de la mamelle a une relation étroite avec la fonction de celle-ci. Au moment où la cellule est appelée au travail naturel auquel elle est destinée, son protoplasma devient riche en mitochondries. A peine son travail accompli, elle entre dans une période du repos.

# LES AFFECTIONS CHRONIQUES

## DE LA GLANDE MAMMAIRE CHEZ LA FEMME

L'étude complète des inflammations chroniques de la glande mammaire chez la femme, à part la syphilis et la tuberculose, revient aux travaux de M. P. Delbet. Pour lui la prolifération épithéliale et conjonctive sont les deux caractères anatomo-pathologiques de la mammite chronique. La néoformation d'acini glandulaire et la tendance du processus à évoluer vers la forme kystique (maladie kystique de Reclus), ou fibreuse (maladie noueuse de Tillaux et Phocas), ne sont que l'aboutissant variable d'un même processus de cirrhose épithéliale (Delbet). La lésion primitive porte sur l'épithélium. Le tissu conjonctif péri-acineux prolifère en même temps.

## L'ETAT DES MITOCHONDRIES

### DANS LES AFFECTIONS CHRONIQUES DE LA GLANDE MAMMAIRE

---

**L'acinus normal.** — Les cellules glandulaires rappellent exactement ce que nous avons observé dans la cellule mammaire du cobaye au repos. Le protoplasma cellulaire est homogène renfermant un gros noyau. La lumière acineuse est réduite à peu de choses. Il n'y a pas des grains mitochondriaux.

### La mammite chronique

Avant toute réaction de tissu conjonctif péri-acineux la cellule épithéliale glandulaire repond à l'inflammation en se proliférant et son protoplasma qui est dépourvu des grains mitochondriaux à l'état normal en contient un certain nombre. Au milieu de ces grains il y en a qui sont très volumineux et il nous semble qu'ils sont d'expulsions nucléaires.

A une phase plus avancée la prolifération du tissu épithélial et du tissu conjonctif, les deux caractères des affections chroniques du sein, est manifeste:

L'appareil mitochondrial dans les cellules glandulaires est plus développé que dans le stade précédent.

Au milieu des grains mitochondriaux il existe dans les protoplasmas et mêmes dans les noyaux des diplocoques ressemblant à ceux que nous avons cultivés. En examinant des coupes colorées par des réactifs que mettent en évidence les microbes sans colorer les mitochondries on observe ces diplocoques.

## Le Kyste du sein

Dans le kyste du sein, la cellule prend le type sécrétoire. Elle devient cylindrique, haute, remplie de mitochondries. Dans quelque-unes des cellules l'appareil mitochondrial est extrêmement développé à tel point que toute la cellule prend une teinte foncée. Dans la lumière kystique il y a quelques parties protoplasmiques détachées des cellules comme on l'observe pendant la lactation. On peut dire que l'acinus prend le type d'un acinus en lactation.

(Voir Planche I, Fig. *g* et *h*.)

## Un Kyste végétant du sein

Dans la partie de la paroi du kyste non végétante, les cellules gardent les mêmes caractères que nous avons décrits, mais dans la partie végétante tout

change d'une cellule à l'autre. Vers la partie basale quelques cellules ont leur appareil mitochondrial. En s'éloignant vers la partie centrale on observe des grandes cellules avec un, deux ou trois noyaux. Les unes ont un protoplasma homogène, les autres contiennent quelques grains de secrétion et des vacuoles dégénératives.

(Voir Planche II, Fig. *a* et *a*).

## Le Cancer du sein

On observe des grandes cellules avec un protoplasma homogène. En parcourant toute la préparation on trouve, rarement, des cellules avec des grains mitochondriaux groupés tout autour de la membrane nucléaire.

Quant aux noyaux de ces cellules néoplasiques ils ne sont pas semblables les uns aux autres.

Quelques-uns ne contiennent qu'une ou plusieurs nucléoles avec une culotte mitochondriale autour de la membrane. Dans les autres on voit apparaître la substance chromatique avec abondance.

(Voir Planche II, Fig. *b*.)

## Le Squirrhe du sein

Au milieu d'un tissu conjonctif dense on constate des amas épithéliaux de trois à sept cellules et plus, et des traînées cellulaires longues entre les fibres con-

jonctives. Le karyokinèse est rare. Les cellules cancéreuses possèdent un gros noyau entouré d'une zone protoplasmique homogène sans granulations, ni autres inclusions cellulaires.

(Voir Planche II, Fig. *c*.)

Toutes les observations précédentes sur des cellules mammaires en différents états pathologiques fixées et colorées dans les mêmes conditions, nous montrent que les cellules épithéliales de la mamelle répondent à l'inflammation en se proliférant et en sécrétant par leurs mitochondries. Elle prend son type glandulaire.

Dans le cas du cancer, l'état fonctionnel de la cellule change. Son appareil mitochondrial devient difficile à mettre en évidence, pour ne pas dire nul. C'est qu'il est certain dans ces observations qu'il y a une différence entre une cellule d'une mammite et la même cellule à l'état cancéreux. Dans le premier cas celle-ci répond à l'inflammation chronique en sécrétant des antitoxines, dans le deuxième cas, cette sorte de réponse diminue notablement, mais la cellule réagit en se proliférant. On peut dire que toute sa puissance est attirée vers ce nouvel état.

# LA PEAU

La peau est d'origine ecto-dermique dont l'épiderme est stratifié. Le protoplasma des cellules des assises les plus superficielles subit une profonde transformation chimique aboutissant à la formation d'une substance spéciale, la kératine. Ensuite vient le *stratum lucidium* et le *stratum granulosum* et puis la couche muqueuse de Malpighi dont les cellules sont unies entre elles par des ponts inter-cellulaires. La couche la plus profonde est la couche génératrice ou germinative dont les cellules sont en état de multiplication active. Nous étudierons chacune de ces couches à l'état normal inflammatoire et cancéreux, au point de vue de l'appareil mitochondrial.

## La Peau normale. — La Couche germinative.

Les cellules sont hautes, implantées sur une membrane basale. La méthode de fixation et de coloration de M. Regaud, met en évidence dans ces cellules des filaments qui ont probablement la signification des mitochondries (Regaud). Les uns de ces filaments restent dans la cellule, les autres passent

d'une cellule à l'autre. Le protoplasma contient quelques grains, mais pas toujours. Les noyaux sont bien limités, contenant des nucléoles.

(Voir Planche III, Fig. *a*.)

*La couche muqueuse de Malpighi.* — Il existe des ponts intercellulaires dans lesquels on constate des petits bâtonnets et des filaments qui passent d'une cellule à l'autre. Il n'existe pas de granulations dans toutes les cellules, quelques-unes seulement en contiennent.

(Voir Planche III, Fig. *b*.)

*Le stratum lucidium.* — Le protoplasma cellulaire est plus riche en grains que la couche de Malpighi, mais les cellules gardent encore les caractères de la couche spineuse.

*La couche à éléidine.* — Les cellules prennent un autre caractère morphologique. Elles sont plus aplaties et leurs grains sont plus volumineux.

*Le substratum cornéum.* — Toute la cellule prend une teinte foncée par l'hématoxyline ferrique. On ne voit pas les noyaux.

## La Peau au niveau d'une plaie

*La couche germinatrice.* — Les cellules basales sont plus riches en filaments qu'à l'état normal.

(Voir Planche III, Fig. *c*.)

*La couche de Malpighi.* — A côté des filaments intercellulaires et quelques filaments intracellu-

laires, il existe une quantité assez notable de mitochondries.

Les cellules des couches à lucéidine et à éléidine contiennent une plus grande quantité de granulations qu'à l'état normal.

La couche cornée est détruite par le processus inflammatoire.

(Voir Planche III, Fig. *d*.)

## Cancer de la peau au niveau du dos de la main

Si on examine un globe épidermique, on constate que le centre contient des cellules lamellaires fortement colorées par l'hématoxyline ferrique, comme on l'observe dans la peau normale.

Les couches à éléidine et lucéidine, leurs caractères changent complètement.

Les cellules sont mal limitées et elles ont un protoplasma vacuolaire, probablement en état de dégénérescence. Ces cellules qui se montrent à l'état normal et inflammatoire pourvues de granulations, en sont dépourvues dans le cas du cancer.

*La couche muqueuse de Malpighi.* — Les ponts intercellulaires avec leurs bâtonnets ne sont plus visibles.

Dans la couche germinatrice nous n'avons pas constaté l'existence des filaments, par contre quelques-unes de ces cellules ont le protoplasma renfermant des granulations.

(Voir Planche III, Fig. *e*.)

## LE CANCER DE LA LANGUE

### (*Type Lobulé*)

Le cancer de la langue est superposable au cancer de la peau au point de vue de l'appareil mitochondrial, sauf à l'état normal, l'évolution des cellules marche vers la transformation muqueuse au lieu de la kératinisation.

Si nous consultons nos Fig. *g* et *f*, Planche III d'un ganglion sous-maxillaire envahi par un épithélioma de la langue, nous constatons nettement des cellules stratifiées qui rappellent la couche muqueuse de Malpighi. Elles ont perdu leurs ponts intercellulaires. Ici encore il y a une grande différence entre les cellules de la muqueuse linguale, à l'état normal, leucoplasique et cancéreux. Dans le cas de la leucoplasie, le substratum granulosum est riche en grains volumineux, et les ponts intercellulaires sont visibles.

### La Muqueuse du corps de l'utérus

A l'état normal, la muqueuse utérine est formée par des cellules cylindriques renfermant des gros noyaux. Le corps protoplasmique de ces cellules renferme des grains fins qui se mettent en évidence

par le Regaud. D'autres grains sont plus volumineux.

(Voir Planche IV, Fig. *d.*)

## Cancer du corps utérin

Les cellules sont atypiques. Elles renferment des gros noyaux avec un protoplasma homogène. Dans quelques rares cellules on observe des granulations disséminées dans le corps protoplasmique.

Ici nous avons observé une multitude d'éléments microbiens, bacilles et cocci, que les colorations des microbes, après des fixations ordinaires, mettent en évidence. Au milieu de ces colonies microbiennes on constate l'existence des diplocoques jusque dans le noyau.

(Voir Planche IV, Fig. *e.*)

## Le Cancer du col utérin

### *(Type Tubulé.)*

A l'état normal, le Regaud met en évidence dans les cellules de la muqueuse des traînées flexueuses et des granulations fines dans le corps protoplasmique.

(Voir Planche IV, Fig. *b.*)

Dans les cellules glandulaires, le protoplasma renferme des grains, les uns très fins et les autres plus volumineux.

(Voir Planche IV, Fig. *a.*)

Dans les cellules d'un cancer pavimenteux du col, le protoplasma est homogène sans granulations. Les corps cellulaires d'un globe épidermique rappellent exactement ce que nous avons observé dans l'épithélioma de la peau et de la langue.

(Voir Planche IV, Fig. *c*.)

On observe des diplocoques dans le corps protoplasmique et même dans le noyau cellulaire.

## Le Cancer de l'estomac

Dans quelques cellules irrégulièrement sphéroïdes, qui peuvent être rapprochées aux cellules bordantes contiennent une quantité assez considérable de grains mitochondriaux. Les cellules diffèrent de l'une à l'autre comme quantité de mitochondries. Il existe des cellules dont le corps protoplasmique est homogène.

(Voir Planche IV, Fig. *f* et *g*.)

## Le Cancer du gros intestin. — L'Anse oméga

La muqueuse normale est revêtue des cellules à plateaux polyédriques et hautes et des cellules caliciformes. Ici l'appareil mitochondrial de ces cellules est réduit parce que la malade était opérée depuis longtemps pour un anus artificiel au niveau du côlon transverse, avant l'extirpation de son cancer au niveau de l'anse oméga. A cause de la dérivation du cours des matières, le rôle physiologique du gros

intestin était presque annulé. Pourtant, les cellules à plateaux et caliciformes présentent des particularités intéressantes à comparer avec les cellules cancéreuses. On n'a qu'à regarder notre figure *h*, planche IV, pour bien se rendre compte. Les plateaux des cellules se colorent par le Regaud et le corps protoplasmique renfermant des grains dans les cellules à plateau et des filaments extrêmement longs dans les cellules calciformes.

A dix centimètres de la lésion primitive de l'anse oméga nous avons trouvé une petite tumeur qui a macroscopiquement les caractères d'un ganglion néoplasique. L'examen microscopique, après fixation et coloration par la méthode de M. Regaud, montre un ganglion entièrement transformé en tissu fibreux. Il n'est plus reconnaissable. Il est envahi par un épithélioma cylindrique atypique. Les cellules n'ont plus les caractères histologiques au point de vue de l'appareil mitochondrial qu'elles ont à l'état normal. On ne peut distinguer ni des cellules à plateaux, ni des cellules caliciformes.

Plusieurs cellules sont dépourvues d'appareil mitochondrial, pourtant quelques autres ont un appareil mitochondrial bien développé.

(Voir Planche IV, Fig. *j*.)

## Cancer du rectum

Dans un ganglion envahi par un cancer du rectum, les cellules néoplasiques sont très capricieuses au

point de vue de leur appareil mitochondrial. Les unes sont dépourvues de mitochondries, les autres possèdent un appareil très développé.

(Voir Planche IV, Fig. *i*.)

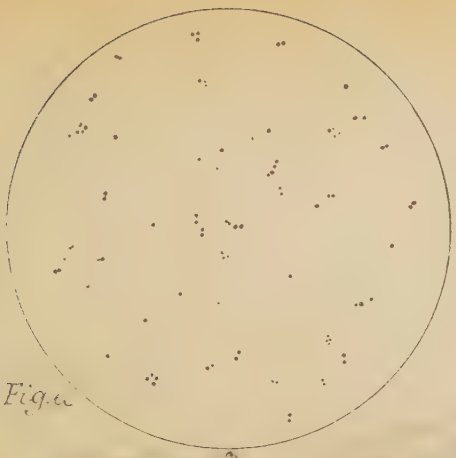

Fig.a

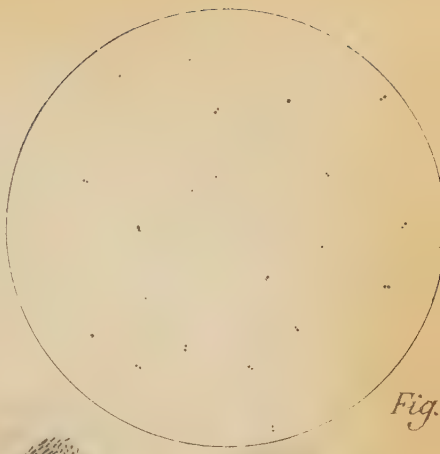

Fig.b

Fig.c.

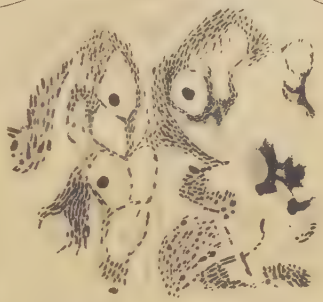

Fig.d.

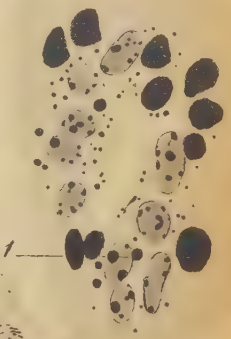

Fig.e.

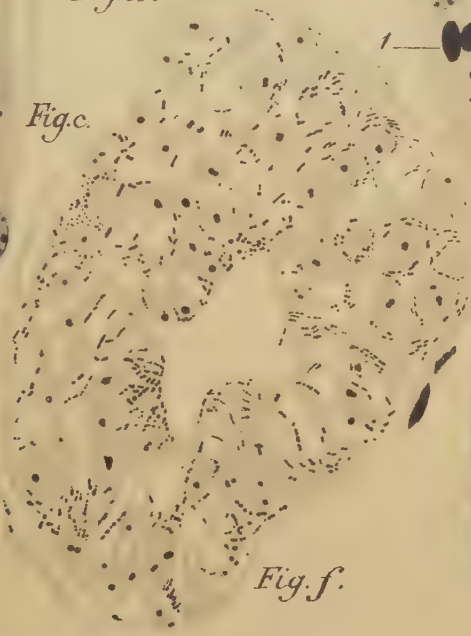

Fig.f.

Fig.g.

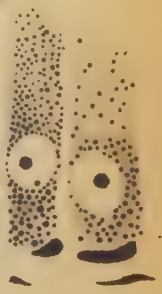

Fig.h.

1100
1

Ch. Constantin del. & lith.

Imp. L. Lafontaine.

## PLANCHE I

Fig. *a*. — Frotti d'un cancer du sein après quinze jours de culture.

Fig. *b*. — Frotti d'une mammite chronique après quinze jours de culture.

Fig. *c*. — Acini glandulaire de la mamelle chez une femelle du cobaye, à l'état du repos.

Fig. *d*. — Le même pendant la lactation.

Fig. *e*. — Acinus au premier stade d'une mammite chronique *I*) expulsion nucléaire.

Fig. *f*. — Un stade de l'infection plus avancé que le précédent. On constate une grande quantité de cocci dans le protoplasma et même dans le noyau.

Fig. *g* et *h*. — Paroi d'un kyste du sein.

Grossissement $\frac{1100}{1}$

## PLANCHE II

Fig. *a*. — Cellules des parois de kyste du sein riches en mitochondries.

Fig. *a'*. — Cellules de la partie végétante de même kyste.

Fig. *b*. — Cancer du sein.

Fig. *c*. — Squirrhe du sein.

Grossissement $\frac{1100}{1}$

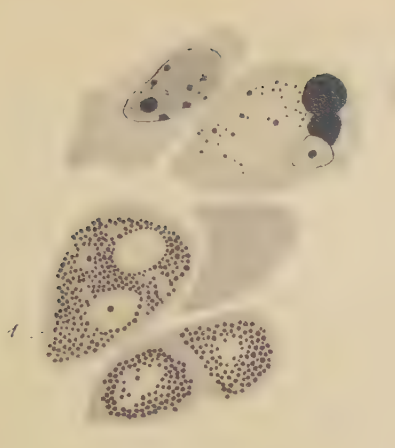

Fig. a.

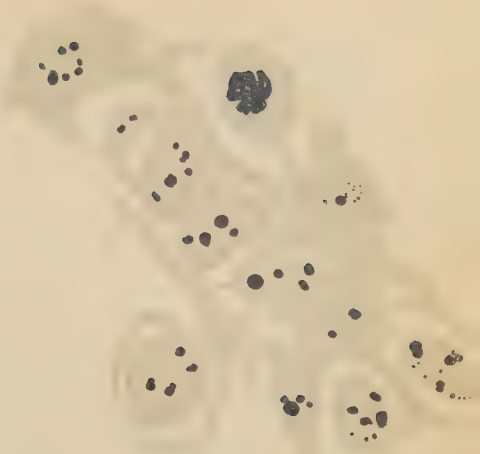

Fig.

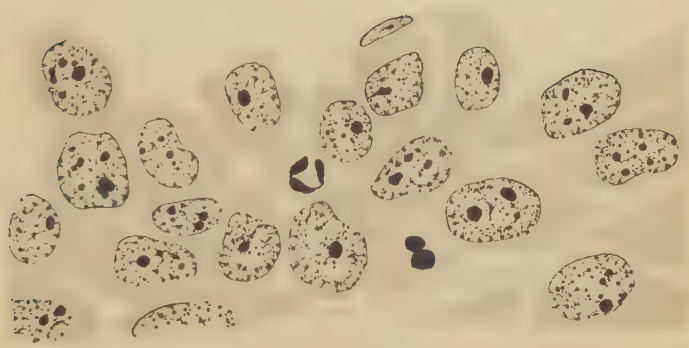

Fig. b.

Fig. c.

1100
1

Ch. Constantin del. & lith.

Imp. L. Lafontaine.

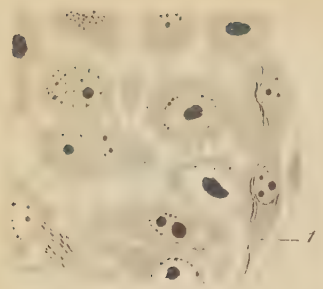

Fig.a

Fig.b

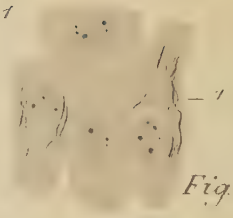

Fig.c

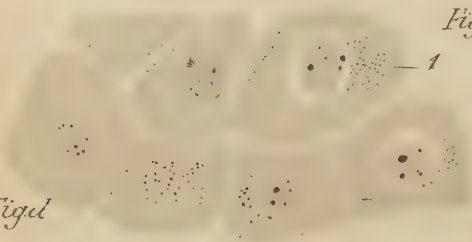

Fig.d

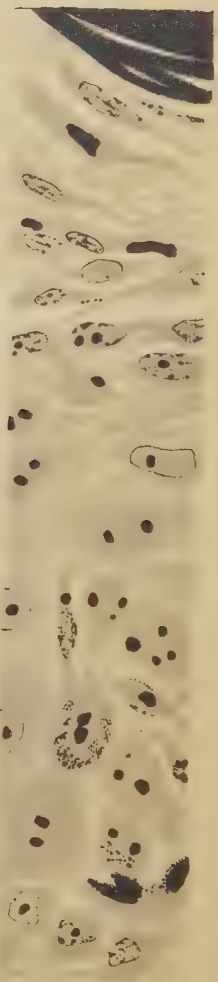

Fig.e.

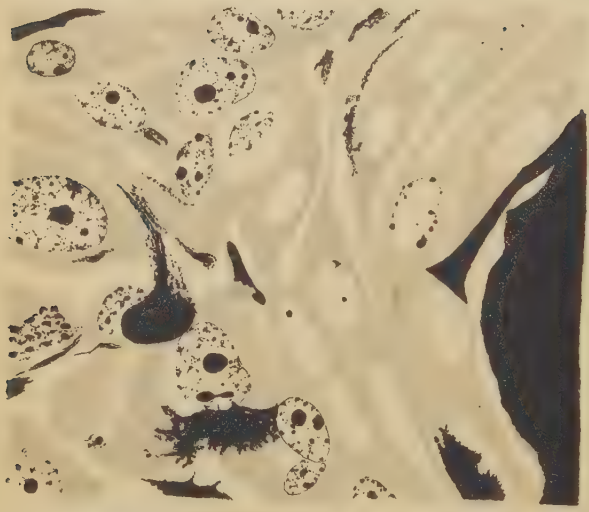

Fig.f

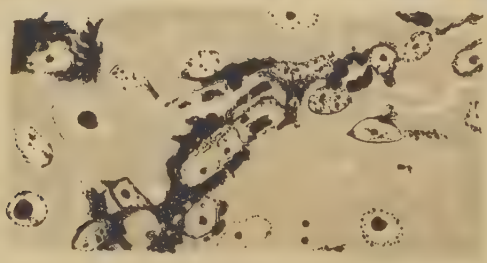

Fig.g

1100/1

Ch. Constantin del. & lith.

Imp. L. Lafontaine.

Jouve & Cie Edit.

## PLANCHE III

Fig. *a*. — La couche germinative de la peau à l'état normal *I*) filaments protoplasmiques.

Fig. *b*. — La couche spineuse à l'état normal, *I*) ponts intercellulaires.

Fig. *c*. — La couche germinative de la peau à l'état inflammatoire, *I*) filaments protoplasmiques.

Fig. *d*. — La couche de Malpighi à l'état inflammatoire *1*) grains mitochondrains.

Fig. *e*. — Un globe épidermique d'un cancer de la peau au niveau du dos de la main.

Fig. *f*. — Un globe épidermique d'un cancer de la langue.

Fig. *g*. — Un ganglion envahi par un cancer de la langue.

Grossissement $\frac{1100}{1}$

## PLANCHE IV

Fig. *a*. — Paroi muqueuse du col utérin normal.
Fig. *b*. — Paroi glandulaire du col utérin.
Fig. *c*. — Cancer tubulé du col.
Fig. *d*. — Paroi du corps utérin.
Fig. *e*. — Cancer du corps utérin.
Fig. *f*. — Cancer de l'estomac.
Fig. *g*. Différentes cellules cancéreuses du cancer de l'estomac.
Fig. *i*. — Cancer du rectum.
Fig. *h*. — Cellules à plateau et caliciformes de l'anse oméga.
Fig. *j*. — Cancer de l'anse oméga.

Grossissement $\frac{11000}{1}$

Fig.a

Fig. b

Fig

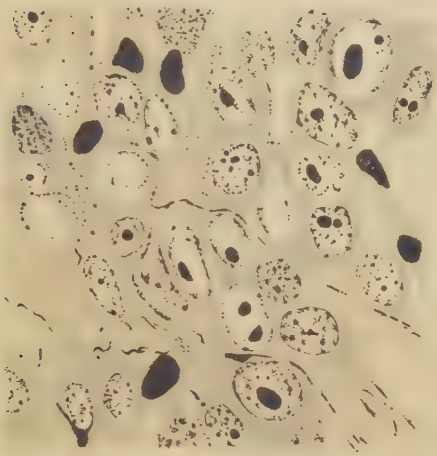

Fig.c.

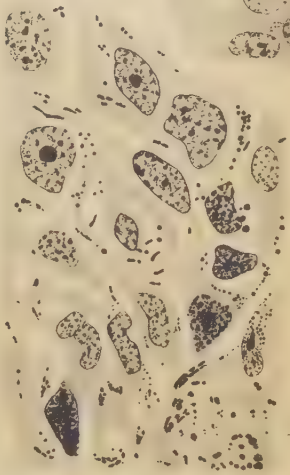

Fig.e

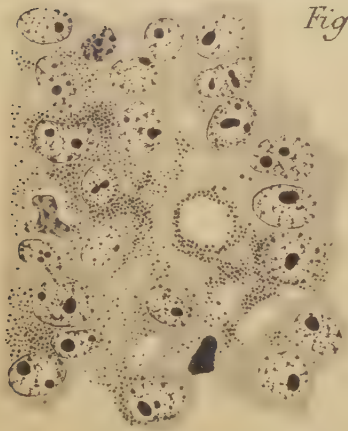

Fig.f.

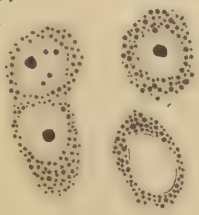

Fig.g.

Fig.i.

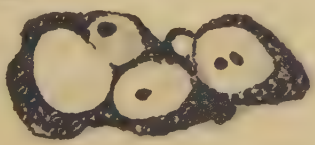

Fig.j.

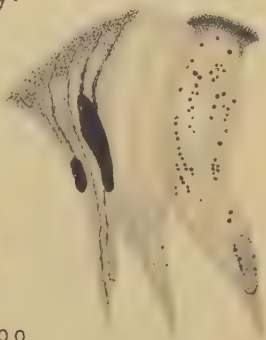

Fig.h.

1100/1

Ch. Constantin del. & lith.

Imp. L. Lafontaine.

Jouve & Cie Edit

# CONCLUSION

Les cellules des épithéliomas pavimenteux s'éloignent considérablement des cellules épidermiques à l'état normal ou inflammatoire.

L'épithélioma lobulé de la langue, de la peau, et l'épithélioma tubulé du col utérin nous fournissent trois exemples où l'appareil mitochondrial est réduit presque à rien. L'épithélioma du tube digestif qui, au point de vue clinique, a, en général, une évolution lente, se comporte autrement que les autres épithéliomas au point de vue de l'appareil mitochondrial. La plupart des cellules sont riches en mitochondries.

En employant la méthode de fixation et de coloration préconisée par M. Régaud, pour nos recherches sur les tumeurs du sein, nous avons constaté que les cellules épithéliales des affections chroniques et bénignes renferment des mitochondries en assez grande quantité surtout dans le kyste où la cellule prend le type sécrétoire. Elle devient riche en grains mitochondriaux. Au moment où le kyste devient végétant, un grand nombre de cellules perd cet

appareil. Par contre, la cellule franchement cancéreuse possède un protoplasma homogène sans grains mitochondriaux.

Vu : le Président de la thèse
P. DELBET

Vu : pour le Doyen,
l'Assesseur
POUCHET

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

# BIBLIOGRAPHIE


*Abderhalden.* — Les Conceptions sur la structure et le métabolisme de la cellule (Rev. Gén. des Sc. pures et appliquées. Paris, 1912, p. 92 à 120),

*Arnold* (*G.*). — The role in the Chondriosomes in the cells of the Guinea-pigs pancreas (Arch. f. Zellfarsch Liepzig. Paris, 1912, t. VIII, p. 252 à 271).

*Becktin* et *Colwell.* — A note on the effects of various reagents of the demonstrability of Altmann's granules (Arch. Middlesex Hosp. London, 1911. t. XXIII, p. 52 à 53, 99 à 105 ; 1910, t. XIX, p. 115 ; 1911, t. XXIII, p. 52 à 55 et 41 à 51).

*Bensley* (*R. R.*). — On the so-colled Altmann's granules in normal and pathological lesions (Tr. Chicago. Path. soc. Paris 1909-1910, t, VIII, p. 78 à 83).

*Besson.* — Technique bactériologique.

*Branca.* — Manuel d'Histologie.

*Brault.* — Des Tumeurs (in Traité d'Anatomie pathologique Cornil et Ranvier).

*Champy.* — Comptes rendus de Société biologique. Paris, 1909, t. XVI.

— Recherche sur l'absorption intestinale et le rôle des mitochondries dans l'absorption et la secrétion (Arch. d'Anatomie. Paris. 1911).

*Collin.* — Les Mitochondries du cylindreaxe des dentrites et du corps des cellules ganglionnaire de la rétine (Comp. rend. Soc. biol. Paris, 1915).

— Les Mitochondries des cellules névrogliques à expansions longues dans la substance blanche de la

moelle chez l'homme (Compte rend. Soc. biol. Paris, 1913).

*Colwell* (*H.-A.*) et *Beckton.* — An experimental inquiry into the nature of the Altmann's granules of the kidney (Arch. middlesex hosp., Paris 1911, t. XXIII, p. 41 à 51).

*Cowdry* (*E.-V.*). — Mitochondria and otber cytoplasmic constituents of the spinal ganglion cells of the pigeon (Anat. Rec. Philadelphia, Paris, 1912, t. XI, p. 33 à 38.)

*Debeyre*. — Bibli. Anat. Paris et Nancy, Paris, 1912, t. XXII, p. 240 à 251.

*Delbet* (*P.*). — Mammite (Bulletin de la Société anatomique janvier 1893, p. 2 et décembre 1893, p. 650).

— Etat précancéreux (Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer Paris, 1908, p. 71).

*Delbet* et *Le Dentu*. — Traité de chirurgie.

*Dievonitski* (*V.*). — Histology of the supra-renal glandes (Kharkow M. J. Paris, 1912, t. XIII, p. 33 à 44).

*Dubreuil*. — Mitochondries des ostéoblastes et des cellules de Bizzozero (Compt. rend. Soc. Bio., Paris, 1910, t, XIX, p. 71 à 73).

— Transformation directe des mitochondries et des chondriocontes en graisse dans les cellules adipeuses (Compt. rend. Soc. Bio., 1911).

— Le Chondriome des cellules cartilagineuses chez les mammifères et chez l'homme.

— Le Chondriome et le dispositif de l'activité sécrétoire de la lignée connective (Arch. d'Anatomie microscopique Paris 1913).

— L'Appareil mitochondrial (Compt. rend. Soc. Biol.. 1911. t. IXX, p. 48 à 50; Lyon médical, 1911, t. CXVI, p. 115 à 121).

*Duesberg*. — Nouvelles recherches sur l'appareil mitochondrial des cellules séminales (Arch. F. Zellforsch, Leipz., 1910).

*Dujardin*. — Nouveau manuel complet de l'observation au microscope.

*Fiessinger.* — La Cellule hépatique particulièrement chez les mammifères et chez l'homme.

*Fauré-Fremiet.* — Le Cycle germinatif chez l'ascaris megalocéphalo.

— Un nouvel élément de la cellule. Biologica (Paris, 1911, t. I, p. 330 à 333. Arch. F. Prohstenk; Iéna, 1910, t. XXI, p. 186 à 208 et t. XXXIII, p. 186 à 191).

— Etude sur les mitochondries des protozoaires et des cellules sexuelles (Arch. d'Anat. microscopique, 1909-1910).

— Etude sur la Constitution et le rôle des mitochondries.

— Sur les Réactions chimiques des mitochondries.

— Mitochondries et liposomes (Compt. rend. Soc. Biol. Paris, 1910).

— La Microchimie des corps gras appliquée à l'étude des mitochondries (Arch. d'Anatomie microscopique. Paris, 1910).

*Glay* et *Duval.* — Traité de Physiologie.

*Goldmann* (*E.-E.*). — Cellular activité in health and disease, biochimical studies based upon new methodes of intra vitum staining.

*Gueyasse-Pelissier.* — Les différents protoplosma et l'activité cellulaire (in Revue générale des Sciences pures et appliquées. Paris, 1909, t. XX, p. 766 à 777).

*Guilliermond.* — Sur les mitochondries des champignous (Compt. rend. Soc. Biol. Paris, 1913).

*Hoven* (*H.*). — Du rôle du chondriome dans l'élaboration des produits de sécrétion de la glande mammaire (Anat. Anz. Iéna, 1911, t. XXXIX, p. 321 à 326).

*Laguisse* (*E.*). — Ergastoplasme et chondriome dans les cellules sécrétoires séreuses (Bibli. anatomique. Paris et Nancy, 1911, t. XII, p. 273 à 286).

*Laguisse* et *Debeyre.* — Sur les formes des chondriosomes dans quelques glandes salivaires par le vert janus (Comp. rend. Soc. Bio. Paris 1912, t. XXII, p. 153 à 155).

*Launoy.* — Sur la mise en évidence dans la cellule hépa-

tique du lapin des corps gras granuleux différent. des mitochondries, et des canalicules biliaires (Comp rend. de Soc. Bio., 1910).

*Lawson* (*A.-A.*). — Nucliar osmosis as a factor in mitosis (Rep. Brit. Ass. Adv. Sc. London 1992, p. 570).

*Lee et Henneguy*. — Anatomie microscopique.

*Loeb* (*U.*). — The cell granula in their relation to the functional condition in the protoplasma (Proc. path. Soc. Philadelphia, 1910, n. s. XII, p. 45 à 47).

*Mlle Loyez*. — Les premiers stades de la vitellogenèse chez quelques Tuniciers (R. de l'Ass. des Anat. Nancy, Paris 1909).

*Malherbe*. — Cancer, 1911.

*Massart*. — Société royale des Sciences médicales et naturelles, 1906, t. IX, p. 96, t. XV, fasc. 3.

*Mauras*. — Biblio f. Anat. Paris et Nancy, 1911, t. XXI, p. 256 à 262.

*Mayer* et *G. Schaffer*. — Une hypothèse de travail sur le rôle physiologique des mitochondries (Comp. rend. Soc. Bio. Paris, 1913).

*Miller*. — A note on strains for Altmann s. Granules. Arch. Middlesex hosp. London, 1911, t. XXIII, p. 106 à 109).

*Ménétrier* (*P.*). — Cancer (in Traité de médecine et thérapeutique Gilbert et Thoinot, 1988).

*Morat* et *Doyon*. — Traité de Physiologie.

*Mulon*. — La Méthode des mitochondries de Benda appliquée à la corticale surrénale du cobaye.

*Nageotte*. — Mitochondries du tissu nerveux (Compte rendu de Soc. Biol., Paris, 1909, t. LXVI, p, 825 à 828).

*Mlle Nina-Aspa Dourovo*. — De quelques cellules pigmentaires et des pigments.

*Paralli Tetone*. — Mitochondries dans le cancer, 1914.

*Perroncito*. — Contributo allo studio della biologica cellulare mitochondri, cromidir e apparato reticulare int nelle cellule spermatiche (R. accademia dei Lincei, 1910).

*Policard.* —Rôle de Chondriome dans la formation des cristaux intra-cellulaires de la cellule hépatique (Compte rendu Soc. Biol., Paris, 1913, t. IXVII, p. 91 à 93).

*Policard.* — Bibliog. Anat. Paris et Nançy 1912, t. XXIII, p. 226 à 230 (Compte rendu, Soc. Biol., 1913, t. LXXIV, p. 558).

*Prenant, Bouin* et *Maillard.* — Traité d'Histologie.

*Prenant.* — Les Mitochondries et l'Ergatoplasme (Journal d'Anatomie et Physiologie, Paris. 1910, t, XVI, p. 217 à 285).

— Sur l'origine mitochondrial des grains de pigments (Compte rendu Soc. Biol., 1913).

*Regaud.* — Les Mitochondries organites du protoplasma considérées comme les agents de la fonction éclectique et pharmacopexique des cellules.

— Nouvelles recherches sur les formations mitochondriales de l'épiderme humain à l'état normal et pathologique (Compte rendu, Soc. Biol., 1912, t. XVII, p. 328 à 331).

*Regaud* et *Policard.* — Sur la signification de la rétention du chrome en technique histologique au point de vue de lipoïde et des mitochondries.

*Regaud* et *Faure.* — Sur certains filaments ayant probablement la signification de Mitochondries dans la couche génératrice de l'épiderme (Compt. rend. de l'Académie des Sciences, 1910).

— Sur les formations mitochondicales dans les cellules néoplasiques des épithéliuma de la peau et des muqueuses dermo-papillaires.

— Les Mitochondries des cellules néoplasiques dans le carcinome de la mamelle (Comp. rend. Soc. Bio. Paris, 1911).

*Rethery.* — Régimes et mitochondries (Com. rend. Soc. Biol. 1913).

*Rethery* et *Terroine.* — Mitochondries et graisse décelable, histologiquement au cours de régimes variés.

*Schwann.* — Recherches microscopiques sur la conformité

de structure et d'accroissement des animaux et des plantes (Annales des Sciences naturelles, 2e série, 1842, t. XVII, p. 5).

*Veratti.* — Sulla fine structura delle cellule di alcuni humosi (Bulletino della Societa Medi. Chir. de Pavia. Paris, 1909).

*Vervoorn.* — Physiologie générale.

*Vialetin.* — Montpellier medical, 1905, t. XXI, p. 481 à 493, 512 à 543.

Imp. de la Faculté de Médecine, 15, rue Racine, Paris. — 3404-17